Aus der Neurologischen Universitätsklinik Hamburg-Eppendorf
Direktor: Prof. Dr. H. Pette

Die chronische Form der Meningitis tuberculosa

DISSERTATION

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Hansischen Universität Hamburg

vorgelegt von

WERNER BÜNZ
aus Hamburg

1939

Berichterstatter: Prof. Dr. H. Pette

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Hansischen Universität Hamburg

Die chronische tuberkulöse Meningitis ist gegenüber der gewöhnlichen akut verlaufenden Form außerordentlich selten. Im einschlägigen Schrifttum existieren darüber nur sehr wenige Angaben. So beschrieb *Flatau* einen Fall von chronischer, diffuser, tuberkulöser Meningitis: Ein 18jähriger Mann erkrankte plötzlich unter allgemeiner Abgeschlagenheit mit Kopfschmerzen, häufigem Erbrechen. Außer leichter Nackensteifigkeit war objektiv nichts Krankhaftes festzustellen. Nach sechsmonatiger Krankheitsdauer bildete sich eine beginnende Stauungspapille aus. Die Temperatur war normal. Kurz vor dem Tod trat eine rechtsseitige Parese auf. Die Erkrankung hatte eine Gesamtdauer von neun Monaten. Im Liquor fand sich eine Pleocytose von 182/3 neutrophilen Leucocyten und 25 Lymphocyten in 1 ccm. Die Nonne—Apeltsche Reaktion war +++. Gleichfalls positiv war die Pirquetsche Tuberkulin-Hautreaktion, ebenso die Wassermannsche Reaktion. Klinisch schwankte die Diagnose zwischen Meningitis und Tumor. Bei der Sektion ergab sich, daß das Gehirn stark geschwollen war, und ein Hydrocephalus internus bestand. Die weichen Häute waren über dem hinteren Abschnitt der Hirnbasis verdickt und getrübt. Histologisch wurden eine starke Bindegewebswucherung und in den Hirnhäuten stellenweise frische Entzündungsherde und vereinzelt typische Tuberkel mit Tuberkelbazillen gefunden. Es handelte sich also um eine tuberkulöse Meningitis mit atypischem, äußerst chronischem Verlauf. Die Diagnose konnte erst auf Grund der histologischen Untersuchung gestellt werden.

Oppenheim berichtete über eine Meningitis tuberculosa mit Hydrocephalus, die sich mit Remissionen über zwei Jahre hinzog.

Auch *Kirschbaum* teilte einen histopathologisch gesicherten Fall von Meningitis tuberculosa mit, den er nach dem klinischen Verlauf als chronische Form ansprach. Es handelte sich um einen 44jährigen Mann, der zehn Jahre vor seinem Tode (1908) spastische Beschwerden beim Gehen hatte. Dabei war die Wirbelsäule ohne besonderen Befund. Bis 1918 blieb das Leiden unverändert. Dann setzten stärkere Beschwerden ein, so daß der Kranke kaum noch gehen konnte. Juni 1918 Fieber, Kopfschmerzen, Hustenreiz, Cystitis. Sprache leicht gestört bei Prüfungsworten. Zunehmende Somnolenz. Histopathologisch fanden sich in den Meningen der Sylvischen Furchen vereinzelt Knötchen. Die Piagefäße waren im Sinne einer tuberkulösen Endangitis verändert. In der Lunge alte tuberkulöse Herde. Kirschbaum nimmt an, daß von der Tuberkulose der Lunge sich eine schleichende in der Entstehung weit zurückliegende tuberkulöse Meningitis ausgebildet hatte.

Es muß dahingestellt bleiben, ob dieser Fall tatsächlich als chronische Meningitis anzusprechen ist, und ob die 1908 aufgetretenen spastischen Symptome die initialen Erscheinungen dieser Erkrankung waren. Die Beschreibung, daß ein getrübtes Exsudat in den subarachnoidalen Räumen vorhanden war, sodann auch der akute Verlauf des Krankheitsbildes sprechen mehr für die gewöhnliche Form der Meningitis tuberculosa.

Circumscripte tuberkulöse Erkrankungen der Hirnhäute, die eine chronische Verlaufsform zeigten, sind mehrfach beschrieben worden *(Cruchet)*. Sie müssen aber von der diffusen, chronischen Meningitis tuberculosa abgetrennt werden.

Unser Fall

In unserem Falle handelte es sich um einen 28jährigen Eisenbahnarbeiter, bei dem nach seinen Angaben nie eine Tuberkulose festgestellt worden war.

Familienanamnese: Die Mutter starb 1927 an Leberkrebs. Von vier Geschwistern waren drei gesund. Eines litt an einem Herzfehler. Erbkrankheiten und Tuberkulose sollen nach Angabe eines Verwandten in der Familie nicht vorgekommen sein.

Eigene Anamnese: Der Kranke machte als 7jähriger Junge Masern durch, weiter Diphtherie, die Augenstörungen im Gefolge hatte. Mit 13 Jahren verbrühte er sich größere Hautpartien des rechten Unterschenkels. 1932 hatte er eine Rippenfellreizung, die 14 Tage stationär behandelt wurde. 1934 zog er sich angeblich eine luische Infektion zu. Während des Aufenthaltes in einem auswärtigen Krankenhause wurde jedoch keine spezifisch antiluische Kur durchgeführt, sondern es wurden lediglich Warzen von der Vorhaut entfernt. 1935 Eröffnung einer vereiterten Lymphdrüse der Inguinalgegend. Die jetzige Erkrankung begann plötzlich am 19. 1. 39 mit Erbrechen, Übelkeit und Benommenheit ohne erkennbare Ursache. Schon mehrere Tage vorher bestand ein Schlafzustand, aus dem der Patient zwar erweckbar, über Zeit, Ort und Personen aber nicht mehr orientiert war. In diesem Zustand wurde er am 21. 1. 1939 mit subfebriler Temperatur ins Krankenhaus eingeliefert, wo sich am 23. 1. 1939 das Sensorium aufhellte. Während der dortigen sechswöchigen Behandlung wurde der Kranke dreimal lumbalpunktiert. Er litt häufig unter heftigen Kopfschmerzen und starkem Erbrechen. Einmal trat eine vorübergehende Sprachstörung auf In der kurz vorangehenden Zeit nahm der Kranke stark an Gewicht ab. Dabei war der Appetit im allgemeinen gut. Stuhlgang und Schlaf ohne Besonderheit.

Liquoruntersuchung vom 18. 2. 1939: Pleocytose 135/3, Pandy +++, Wa. R. im Blut und Liquor negativ, Gesamteiweiß 10,9, Globulin 3,2, Albumin 7,7, Eiweißquotient 0,41. Tiefausfallende Rechtskurve bei der Normomastixreaktion: 1—3—4—11—12—12—12—12—12—12—4—3.

Auf die Behandlung mit Prontosil und Detoxin ging die Temperatur zurück. Der Kranke zeigte wieder Interesse an seiner Umgebung. Die Blutsenkungsgeschwindigkeit, die zunächst etwas erhöht war, nahm gleichfalls ab.

Nach dieser vorübergehenden Besserung stieg die Temperatur wieder langsam an, ebenso die Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit. Schwindelgefühl und zeitweises Erbrechen traten auf. Unter dem Verdacht auf Hirntumor erfolgte die Überweisung in die neurologische Klinik des Universitäts-Krankenhauses Eppendorf.

Befund bei der Aufnahme am 4. 3. 1939: Schmaler, muskelarmer Mann in ausreichendem Ernährungszustand. Köpergewicht 58,5 kg, Körperlänge 179 cm. Gesichtsfarbe blaß, sichtbare Schleimhäute mäßig gut

durchblutet. Auf der vorderen Hälfte des rechten Unterschenkels flächenhafte, reizlose Narbe (Zustand nach Verbrühung). In der linken Leistenbeuge kleine Incisionsnarbe. Hals: keine Drüsenschwellung, keine Struma, Herz und Lunge zeigten normale Befunde. Blutdruck 130/90.

Neurologisch fand sich eine leichte Nackensteifigkeit. Das Kernigsche Zeichen war negativ. Die Augenbewegungen waren frei, die Pupillenreaktion ergiebig und prompt auf Lichteinfall und Konvergenz. Keine Gesichtsfeldveränderung. Auch die übrigen Hirnnerven zeigten keine krankhaften Ausfallserscheinungen. Grobe Kraft überall gleichmäßig, auch Koordinationsbewegungen regelrecht. Reflexe: Patellarsehnen-, Achillessehnen-, Bauchdecken- und Armreflexe ohne Besonderheiten. Keine Ataxie, keine Astereognose, Gang müde und träge, aber keine besondere Gangstörung. Sensibilität der Haut in allen Qualitäten überall erhalten. Sprache etwas verwaschen. Klares Bewußtsein.

Klinischer Verlauf:

4. 3. 1939: Der Kranke hat zunächst einige Tage leicht erhöhte Temperaturen. Die Harnuntersuchung ergibt sowohl für das Sediment, wie für die Proben auf Eiweiß, Zucker und Urobilinogen nichts Besonderes. Um 100 Pulsschläge in der Minute.

Eine Schriftprobe zeigt etwas unsichere, ungelenke Schriftzüge. Die Buchstaben und die Auf- und Abstriche stehen aber in richtigem Größen- bzw. Breitenverhältnis zueinander. In einem vom Kranken angefertigten Schriftstück wird der sinngemäße Zusammenhang der Sätze gewahrt.

6. 3. 1939: Röntgenaufnahme des Kopfes: Ohne krankhafte Veränderung. Augenuntersuchung: Rechte Pupille weiter als linke. Masse: 5 mm rechts, 4,5 mm links im Durchmesser. Reaktionen auf Licht und Konvergenz prompt und ergiebig.

7. 3. 1939: Blutkörperchensenkung 35/15 mm. Im Blutabstrich Eosinophilie von 18%! Lymphocyten 25% bei insgesamt 5 000 Leucocyten in 1 cmm.

11. 3. 1939: Im Encephalogramm geringe Füllung der Subarachnoidalräume. Mittelständigkeit der Fissura longitudinalis. Die Hirnkammern haben sich nicht gefüllt.

Der in einer Menge von 20 ccm entnommene Liquor gerinnt spontan, er ist leicht gelblich gefärbt. Pleocytose von 168/3, Pandy ++++, Gesamteiweiß 10,0, Globulin 3,0, Albumin 7,0, Eiweißquotient 0,45, Normomastixkurve: 2—3—5—8—12—12—12—12—7—6—.

Der im Hygienischen Staatsinstitut Hamburg durchgeführte Versuch der Echinokokkenkomplementablenkung ergibt ein negatives Resultat, die Echinokokkencutanreaktion bleibt ebenfalls negativ.

Agglutinationen auf Typhus, Paratyphus und Bangsche Krankheit sind negativ, ebenso eine später durchgeführte Weil-Komplementbindungsreaktion.

13. 3. 1939: Blutkörperchensenkung 20 mm in einer Stunde, Temperatur subfebril, bis 38 Grad.

16. 3. 1939: Im Hinblick darauf, daß sich bei der Encephalographie das Ventrikelsystem nicht gefüllt hat, wird eine Ventrikulographie ausgeführt. Dabei ergeben sich völlig regelrechte Verhältnisse.

6. 4. 1939: Das Allgemeinbefinden ist wechselnd. Innerhalb von 33 Tagen 2,2 kg Gewichtsabnahme. Temperaturen weiter subfebril.
21. 4. 1939: Lumbalpunktion: Liquor klar, Zellen 188/3, Pandy +++, Gesamteiweiß 5,4, Globulin 1,9, Albumin 3,5, Eiweißquotient 0,54. Im Liquorsediment keine Tuberkelbazillen, keine Tumorzellen, Liquorkultur steril. Normomastixkurve: 5—12—12—12—9—8—5—3.
24. 4. 1939: Nach Absetzen von Pyramidon Temperaturanstieg auf über 38 Grad.

Wegen des in letzter Zeit immer stärker auftauchenden Verdachtes einer meningealen Tuberkulose wird eine Röntgenaufnahme des Thorax gemacht: Sie ergibt keinen Anhaltspunkt für einen spezifischen Prozeß. Auch klinisch ist der Lungenbefund dauernd regelrecht. Kein Husten, kein Auswurf.

Zeitweilig bestehen geringe Nackensteifigkeit, jedoch keine Hirndruckerscheinungen.

Blutstatus: 6 000 Leucozyten, 15% Eosinophile, 22% Lymphocyten.
15. 5. 1939: Liquorkontrolle: (cisternal) Pandy ++, Zellen 49/3, Gesamteiweiß 2,0, Globulin 0,5, Albumin 1,5, Eiweißquotient 0,33. Normomastixkurve: 4—12—12—12—11—6—3—2—2—2.
26. 5. 1939: Der Kranke erholt sich in letzter Zeit zusehends, er hat insgesamt 4,5 kg zugenommen, Temperatur weiter um 38 Grad.
27. 5. 1939: Der Kranke wird auf Wunsch nach Hause entlassen. Nach nur kurzem Aufenthalt im Hause erfolgt eine neue Krankenhausaufnahme im Heimatsort. Hier bleibt das klinische Bild in der Folgezeit im wesentlichen stets das gleiche. Die subjektiven Störungen sind gering. Mitte August 1939 verschlechtert sich der Zustand plötzlich. Der Kranke wird allmählich somnolent und stirbt am 26. 8. 1939 unter den Zeichen der Herz- und Atemlähmung.

Epikrise

Die Ätiologie des acht Monate bestandenen Krankheitsbildes ist zu Lebzeiten nicht geklärt worden. Nach dem Beginn der Erkrankung mit uncharakteristischen Symptomen wie Kopfschmerzen, Erbrechen, Schwindel und Benommenheit mußte sowohl an einen raumbeschränkenden Prozeß, wie an eine Entzündung der Hirnhäute gedacht werden. Eine subarachnoidale Blutung war nach dem subakuten Beginn in hohem Maße unwahrscheinlich. Um einen Tumor mit Sicherheit auszuschließen, wurde eine Ventrikulographie vorgenommen. Diese ergab nichts, was in diesem Sinne hätte sprechen können. Nicht ausgeschlossen werden konnte freilich die Möglichkeit eines diffusen, meningealen Blastoms. Immerhin ist hierzu zu sagen, einmal, daß die Liquorzellen nicht den Charakter von Tumorzellen hatten, sodann daß der Verlauf anders war, wie wir ihn bei einer diffusen Blastomatose kennen. Da die Tumorzellen sehr bald die Austrittsstellen der basalen Hirnnerven umwuchern, und ebenso auch die Wurzelnerven des Rückenmarks, kommt es zu einer ständig fortschreitenden Beeinträchtigung sensorischer Funktionen (Abnahme des Seh- und Hörvermögens usw.) zu Augenmuskelstörungen, Facialislähmung usw., ferner zu einem Schwinden der Sehnenreflexe und schließlich auch zu Lähmung der Extremitäten. Davon war in unserem Fall nichts zu erkennen. Aus diesem Grunde wurde die anfangs erörterte Annahme einer diffusen Blastomatose fallen gelassen. Aus allen diesen Erwägungen

heraus hatte die größte Wahrscheinlichkeit die Vermutung eines entzündlichen Prozesses der Hirnhäute. Ein wichtiger Fingerzeig hierfür war der Liquorbefund, vor allem die hochgradige Pleocytose und starke Eiweißvermehrung. Hinsichtlich der Ätiologie dieser chronisch verlaufenden und mit subfebrilen Temperaturen einhergehenden Meningitis konnte eine Lues mit Sicherheit ausgeschlossen werden. Die Wa. R. war stets negativ. Auch für Typhus, Paratyphus Bangsche- und Weilsche-Krankheit ergaben sich keine Anhaltspunkte. Sämtliche Agglutinationsproben waren stets negativ. Es kam somit in erster Linie eine Tuberkulose in Frage. Dagegen sprach nicht, daß sonstige Zeichen von Tuberkulose im Organismus nicht gefunden wurden, auch nicht, daß sich im Liquor keine Tuberkelbazillen nachweisen ließen.

Schließlich noch ein Wort zu der Frage, ob es sich nicht um eine sogenannte aseptische Meningitis hätte handeln können. Hierzu ist zu sagen, daß wir zwar in den letzten Jahren Fälle von subakut, bzw. chronisch verlaufender aseptischer Meningitis gesehen haben, bei denen sich das meningeale Symptombild über mehrere Monate hinzog. Bestimmend für diese Diagnose ist aber, daß bei mäßiger oder auch starker Pleocytose der Eiweißgehalt im Liquor stets niedrig bleibt. In unserem Fall aber war er maximal vermehrt. Diese Tatsache gab Anlaß, die Diagnose aseptische Meningitis fallen zu lassen. Bei diesem Sachverhalt konnte nur die Sektion Aufschluß über das Wesen der Meningitis geben.

Anatomischer Befund

Aus äußeren Gründen konnte nur die Kopfsektion durchgeführt werden. Das Gehirn zeigt makroskopisch stark abgeflachte Windungen. Es ist das Bild der Hirnschwellung. Die Cisternen sind verquollen, die Ventrikel ohne Lumen. Die Hirnhäute sind nur an einzelnen Stellen leicht getrübt, und zwar besonders an der Basis des Kleinhirns sind sie eigenartig aufgerauht. Im Chiasmabereich sind sie etwas derb. Knötchenbildungen lassen sich makroskopisch nirgends erkennen. Am Rückenmark werden gröbere Veränderungen vermißt.

Histologisch handelt es sich um eine sichere Tuberkulose der Hirnhäute, welche sowohl im Bereich des Groß- und Kleinhirns, als auch des Rückenmarks lokalisiert ist. Die Veränderungen sind besonders in den Windungstälern der Hirnrinde nachzuweisen, wo sich zahlreiche, meist einzeln liegende Epitheloidzelltuberkel mit Langhansschen Riesenzellen finden. In unmittelbarer Umgebung der Knötchen sind auch Lymphocyten eingestreut, die insgesamt aber nur in geringer Menge vorhanden sind. An keiner Stelle ist etwas von Verkäsung erkennbar, auch werden feine Fibrinniederschläge vermißt. Die tuberkulösen Veränderungen greifen auch auf die Hirn- und Rückenmarkssubstanz über und finden sich hier in unmittelbarer Nachbarschaft kleiner Gefäße. Vor allem die pialen Gefäße, welche in die obersten Hirnrindenschichten eindringen, sind von solchen Knötchen umgeben. Diese entwickeln sich ausschließlich in der Gefäßadventitia, während Media und Intima frei sind. Ein größerer Herd im Sinne eines Konglomerattuberkels konnte nicht aufgefunden werden. Umschriebene Veränderungen tuberkulöser Art in der Hirnrinde sind gleichfalls nicht nachzuweisen. Die Tuberkulose verteilt sich vielmehr diffus über die Häute des gesamten Zentralorgans.

Zusammenfassende Besprechung

Es handelt sich in dem beschriebenen Fall also um eine chronische Meningitis tuberculosa, die entlang den Gefäßen auch auf die Hirn- und Rückenmarksubstanz übergegriffen hat. Trotz dieses Befundes kann aber nicht von einer eigentlichen tuberkulösen Encephalitis oder Meningoencephalitis gesprochen werden, da sich die periadventitiellen Tuberkel meist nur in den oberflächlichen Hirn- und Rückenmarksgebieten lokalisieren, ein Befund, wie er auch gelegentlich bei der gewöhnlichen Form der tuberkulösen Meningitis angetroffen wird. Die Tuberkulose ist hier ausgesprochen produktiv, was uns den chronischen Verlauf der Krankheit über acht Monate erklärt.

Wenn nun zu Lebzeiten die Ätiologie der Erkrankung nicht klargestellt werden konnte, und sogar die auf Tuberkulose angestellten bakteriologischen Untersuchungen negativ waren, so ergibt sich nach dem erhobenen histopathologischen Befund die wichtige Feststellung, daß man nicht berechtigt ist, eine chronische Meningitis unklarer Ätiologie ohne weiteres dem Bild der aseptischen Meningitis zuzuordnen. Es sind zwar auch chronische Formen von aseptischer Meningitis beschrieben worden, doch zeigten diese Fälle anfangs das charakteristische Bild dieser Erkrankung mit hohem Fieberanstieg und Abfallen in wenigen Tagen. Außerdem wurde bei den chronischen Fällen des genannten Krankheitsbildes der Liquor nach wenigen Monaten wieder normal. In unserem Falle blieben die Liquorbefunde während der ganzen Krankheitsdauer fast unverändert. Die gleichen Liquorveränderungen können auch bei Tumoren gefunden werden, die an das Ventrikelsystem heranreichen, so vor allem bei Balkengliomen und Gliomen des Septum pellucidum. Hier wird nur der weitere Verlauf die Diagnose klären können, doch wird man schon bei Beginn eines so uncharakteristischen Krankheitsbildes, wie es unser Fall bot, an die Möglichkeit eines Neoplasmas denken müssen.

Schließlich muß noch gesagt werden, daß man bei dem beschriebenen klinischen Bild auch stets daran denken sollte, daß auch diffuse Tumoren der Hirnhäute gleiche klinische Erscheinungen und ein gleiches Liquorsyndrom verursachen können. Man wird hierbei dem Nachweis von Tumorzellen im Liquor eine wichtige differentialdiagnostische Bedeutung beizumessen haben.

LITERATURANGABE

Kirschbaum: Über die Tuberkulose des Zentralnervensystems. Zeitschrift für die gesamte Neurologie und Psychiatrie, Band 66.

Oppenheim: Lehrbuch der Nervenkrankheiten, 7. Auflage, 1923.

Wohlwill: Über Flatau: la méningite tuberculeuse chronique diffuse. Zentralblatt für die ges. Neurologie und Psychiatrie, Band 52, 1929.

Leimbach: Ein symptomlos verlaufener Fall von Kleinhirntumor (Tuberkelknoten im Oberwurm) mit Meningitis cerebrospinalis tuberculosa. Deutsche Zeitschrift für Nervenheilkunde.

Hensen: Über Meningomyelitis tuberculosa. Deutsche Zeitschrift für Nervenheilkunde, Band 21.

Reichmann: Über zwei unter dem Bilde einer Hirngeschwulst verlaufende tuberkulöse Hirnhautentzündungen, nebst Bemerkungen zur Frage über die Entstehung und Ausbreitung der Meningitis tuberculosa. Deutsche Zeitschrift für Nervenheilkunde.

Zusammenfassung

Es wird ein Fall von chronischer tuberkulöser Meningitis beschrieben, dessen Krankheitsverlauf sich über acht Monate erstreckte. Die Diagnose einer tuberkulösen Meningitis wurde zu Lebzeiten nicht gestellt, da das Krankheitsbild keineswegs typisch für die gewöhnliche Form der tuberkulösen Meningitis war, und auch die bakteriologischen Untersuchungen negative Resultate ergaben.

Für die Überlassung des Themas und Betreuung der Arbeit möchte ich an dieser Stelle Herrn Prof. Dr. Pette und für die freundliche Beratung Herrn Assistenzarzt Dr. Döring meinen Dank aussprechen.

LEBENSLAUF

Ich, Werner Bünz, bin am 6. 5. 1914 in Hamburg geboren. In den Jahren 1921 bis 1934 besuchte ich zunächst vier Jahre lang eine Grundschule, und anschließend von Ostern 1925 bis Februar 1934 die Oberrealschule in Eimsbüttel, in der ich auch meine Reifeprüfung ablegte. Im Sommer 1934 leistete ich ein halbes Jahr Arbeitsdienst in Bad Bramstedt bei Hamburg. Zu Beginn meines Studiums, das ich vom Wintersemester 1934/35 bis zum Sommersemester 1939 an der Hansischen Universität betrieb, war ich ein Semester bei der philosophischen Fakultät eingeschrieben. Die übrigen Semester studierte ich Medizin. Jetzt bin ich Soldat bei der Luftwaffe und habe das medizinische Notexamen gemacht.